

## **Sessione 7 | Oncologia e radioterapia, nuova frontiera per la terapia iperbarica**

### **Progetto di ricerca OTI e Radioterapia nel Glioblastoma**

Le neoplasie gliali di alto grado III e IV secondo la classificazione WHO 2016, rappresentano i tumori cerebrali primitivi più diffusi. Di questo gruppo fanno parte l'Astrocitoma anaplastico grado III che ha un'incidenza nell'adulto del 35%, oligodendroglioma anaplastico grado III, che un'incidenza del 4% e il glioblastoma multiforme (GBM) grado IV che ha un'incidenza del 50%. Lo standard terapeutico per questi tumori è rappresentato dalla chirurgia seguita dal trattamento radioterapico concomitante a chemioterapia. Nonostante i miglioramenti in campo della diagnostica e della cura, la loro prognosi dei pazienti affetti da gliomi alto grado rimane misera, con una sopravvivenza globale mediana minore di 16 mesi. Il 90% di essi recidiva localmente a livello del sito primario del Tumore entro un anno dalla diagnosi(1). La gestione clinica della ripresa di malattia è controversa, ad oggi non esiste uno standard di trattamento. L'aspettativa di vita di questo gruppo si aggira intorno ai 6 mesi (2). Diventa urgente la necessità di sviluppare efficaci trattamenti di salvataggio che possano prolungare la sopravvivenza di questi pazienti e migliorare il controllo locale(3). Un possibile ruolo alla base della resistenza alla radioterapia, alla chemioterapia e terapia antiangiogenetica sembra essere svolto dalla ipossia(4)(5). I tumori cerebrali, soprattutto nella sua forma altamente aggressiva del GBM con la necrosi tipica di cui è caratterizzato, sono considerati altamente ipossici. GBM è un tumore altamente vascolarizzato con un microcircolo funzionalmente inefficiente, ciò potrebbe contribuire ulteriormente all'ipossia e necrosi interna alla massa (6)(7)(8-11). Molti studi hanno riportato che la pressione parziale dell'Ossigeno (PO<sub>2</sub>) dei glioma cerebrali alto grado in pazienti sotto anestesia era approssimativamente < 2.5 mmHg(12) (13)(14)(15). L'efficacia della radioterapia aumenta se le radiazioni ionizzanti possono agire in un ambiente ben ossigenato, in quanto aumenta la formazione di radicali liberi che determina il danno a carico del DNA cellulare. Tra i modificatori dell'ipossia cellulare, l'ossigenoterapia iperbarica(HBO) ha dimostrato avere l'effetto più pronunciato. La radiosensibilità dei tumori

cerebrali potrebbe aumentare dall'uso dell'HBO prima della seduta Radioterapica (16) (17)(18)(19,20)(21). Recenti studi hanno dimostrato che la PO<sub>2</sub> all'interno dei tumori incrementa durante HBO, tali alti livelli di O<sub>2</sub> sono mantenuti anche per molti minuti dopo la cessazione della seduta (22)(13)(23). E' noto che il metabolismo del glioma sia anaerobico, con bassi percentuali di consumo di ossigeno rispetto al tessuto cerebrale sano (24)(25). Così, in contrasto con la sostanza Bianca sana, la PO<sub>2</sub> decrementa più lentamente nel tumore grazie al basso consumo di O<sub>2</sub> e al ridotto flusso ematico(7, 8). Alla luce di questo si può ipotizzare l'uso dell'HBO prima del RT può aumentare l'efficacia del trattamento radioterapico senza incrementare la tossicità (26)(16,27,28).

Abbiamo ideato uno studio innovativo diretto verso i pazienti affetti da recidiva di glioma alto grado, un gruppo svantaggiato per sopravvivenza e possibilità terapeutiche, in modo da poter migliorare la loro sopravvivenza e il controllo locale di malattia. Proponiamo un approccio nuovo per questa malattia, in letteratura è presente solo uno studio di Koshi(28), che combina HBO e RT per le recidive. Lo studio da noi creato in collaborazione con il Centro Iperbarico di Ravenna e l'Ausl Ravenna, consiste nell'uso dell'HBO prima di una Radioterapia innovativa mirata sul sito di malattia mediante Tomoterapia, con una schedula di frazionamento alterata in 3 – 5 frazioni.

Al congresso presentiamo i risultati dell'analisi ad interim del Trial.

## Bibliografia

1. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* (2009) **10**:459–466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
2. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, Ganswindt U, Kreth F-W, Tonn J-C, Belka C. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol* (2011) **98**:1–14. doi:10.1016/j.radonc.2010.11.006
3. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol* (2016) **99**:389–408. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.01.018
4. Jensen RL. Hypoxia in the tumorigenesis of gliomas and as a potential target for therapeutic measures. *Neurosurg Focus* (2006) **20**:E24. doi:10.3171/foc.2006.20.4.16
5. Jensen RL. Brain tumor hypoxia: Tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target. *J Neurooncol* (2009) **92**:317–335. doi:10.1007/s11060-009-9827-

6. Kaynar MY, Sanus GZ, Hnimoglu H, Kacira T, Kemerdere R, Atukeren P, Gumustas K, Canbaz B, Tanriverdi T. Expression of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in tumors of patients with glioblastoma multiforme and transitional meningioma. *J Clin Neurosci* (2008) **15**:1036–1042. doi:10.1016/j.jocn.2007.07.080
7. Fischer I, Gagner J-P, Law M, Newcomb EW, Zagzag D. Angiogenesis in Gliomas: Biology and Molecular Pathophysiology. *Brain Pathol* (2006) **15**:297–310. doi:10.1111/j.1750-3639.2005.tb00115.x
8. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol* (2011) **28**:13–24. doi:10.1007/s10014-010-0007-z
9. Tate MC, Aghi MK. Biology of Angiogenesis and Invasion in Glioma. *Neurotherapeutics* (2009) **6**:447–457. doi:10.1016/j.nurt.2009.04.001
10. Nakabayashi H, Yawata T, Shimizu K. Anti-invasive and antiangiogenic effects of MMI-166 on malignant glioma cells. *BMC Cancer* (2010) **10**: doi:10.1186/1471-2407-10-339
11. Chi A, Norden AD, Wen PY. Inhibition of angiogenesis and invasion in malignant gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther* (2007) **7**:1537–1560. doi:10.1586/14737140.7.11.1537
12. Lally BE, Rockwell S, Fischer DB, Collingridge DR, Piepmeier JM, Knisely JPS. The interactions of polarographic measurements of oxygen tension and histological grade in human glioma. *Cancer J* (2006) **12**:461–466. doi:10.1097/00130404-200611000-00005
13. Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A. Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol* (2002) **58**:47–52. doi:10.1023/A:1015832726054
14. Kayama T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Sakurai Y. Intratumoral oxygen pressure in malignant brain tumor. *J Neurosurg* (1991) **74**:55–59. doi:10.3171/jns.1991.74.1.0055
15. Collingridge DR, Piepmeier JM, Rockwell S, Knisely JPS. Polarographic measurements of oxygen tension in human glioma and surrounding peritumoural brain tissue. *Radiother Oncol* (1999) **53**:127–131. doi:10.1016/S0167-8140(99)00121-8
16. Kohshi K, Beppu T, Tanaka K, Ogawa K, Inoue O, Kukita I, Clarke RE. Potential roles of hyperbaric oxygenation in the treatments of brain tumors. *Undersea Hyperb Med* (2013) **40**:351–362.
17. Stępień K, Ostrowski RP, Matyja E. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy in treatment of malignancies, including brain tumours. *Med Oncol* (2016) **33**:101. doi:10.1007/s12032-016-0814-0
18. Moen I, Stuhr LEB. Hyperbaric oxygen therapy and cancer - A review. *Target Oncol* (2012) **7**:233–242. doi:10.1007/s11523-012-0233-x
19. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* (2016) **2016**: doi:10.1002/14651858.CD005005.pub4
20. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* (2012) **2012**: doi:10.1002/14651858.CD005007.pub3
21. Huang L, Boling W, Zhang J. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive strategy in treatment

- of glioblastoma multiforme. *Med Gas Res* (2018) **8**:24–28. doi:10.4103/2045-9912.229600
22. Kunugita N, Kohshi K, Kinoshita Y, Katoh T, Abe H, Tosaki T, Kawamoto T, Norimura T. Radiotherapy after hyperbaric oxygenation improves radioresponse in experimental tumor models. *Cancer Lett* (2001) **164**:149–154. doi:10.1016/S0304-3835(00)00721-7
  23. Kinoshita Y, Kohshi K, Kunugita N, Tosaki T, Yokota A. Preservation of tumour oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging. *Br J Cancer* (2000) **82**:88–92. doi:10.1054/bjoc.1999.0882
  24. Wise RJ, Bernardi S, Frackowiak RS, Jones T, Legg NJ, Lenzi GL. Measurement of regional cerebral blood flow, oxygen extraction ratio and oxygen utilization in stroke patients using positron emission tomography. *Exp Brain Res* (1982) **Suppl 5**:182–186. doi:10.1007/978-3-642-68507-1\_25
  25. Tyler JL, Diksic M, Villemure JG, Evans AC, Meyer E, Yamamoto YL, Feindel W. Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *J Nucl Med* (1987) **28**:1123–1133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3496433/> [Accessed November 23, 2020]
  26. Chen JR, Xu HZ, Ding JB, Qin ZY. Radiotherapy after hyperbaric oxygenation in malignant gliomas. *Curr Med Res Opin* (2015) **31**:1977–1984. doi:10.1185/03007995.2015.1082988
  27. Ogawa K, Kohshi K, Ishiuchi S, Matsushita M, Yoshimi N, Murayama S. Old but new methods in radiation oncology: Hyperbaric oxygen therapy. *Int J Clin Oncol* (2013) **18**:364–370. doi:10.1007/s10147-013-0537-6
  28. Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol* (2007) **82**:297–303. doi:10.1007/s11060-006-9283-1